

- HALL, S. R. (1972). The XRAY system. Tech. Rep. TR-192. Computer Science Center, Univ. of Maryland, College Park, Maryland.
- HAMILTON, W. C. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 501–510.
- HÄRTEL, M., KOSSMEHL, G., MANECKE, G., WILLE, W., WÖHRLE, D. & ZERPNER, D. (1973). *Angew. Makromol. Chem.* **29/30**, 307–347.
- HUTTNER, G. & SCHELLE, S. (1971). *MOLPLOT*-Programm. Technische Univ. München.
- IBERS, J. & HAMILTON, W. C. (1964). *Acta Cryst.* **17**, 781–782.
- International Tables for X-ray Crystallography* (1968). Bd. III. 2. Aufl., S. 213. Birmingham: Kynoch Press.
- KOSSMEHL, G., BOHN, B. & BROSER, W. (1976). *Makromol. Chem.* **177**, 2369–2395.
- KOSSMEHL, G., HÄRTEL, M. & MANECKE, G. (1970). *Makromol. Chem.* **131**, 15–36, 37–54.
- KUNDELL, F. A. (1972). *CRYLSQ. Crystallographic Least-Squares Program*. Aarhus Univ., Aarhus, Denmark.
- LARSON, A. C. (1967). *Acta Cryst.* **23**, 664–665.
- MAIN, P., WOOLFSON, M. M. & GERMAIN, G. (1971). *MULTAN. A Computer Program for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*, Version 1975. Univ. of York, England.
- PAULING, L. (1969). *Grundlagen der Chemie*. Weinheim: Verlag Chemie.
- RUBAN, G. & ZOBEL, D. (1975). *Acta Cryst.* **B31**, 2632–2634.
- STEWART, R. F., DAVIDSON, E. R. & SIMPSON, W. T. (1965). *J. Chem. Phys.* **42**, 3175–3187.
- VISSER, G. J., HEERES, G. J., WOLTERS, J. & VOS, A. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 467–473.
- ZOBEL, D. (1976). *Acta Cryst.* **B32**, 2838–2841.

Acta Cryst. (1978). **B34**, 1657–1661

Structure Cristalline et Moléculaire de l'Acide Furfurylamino-2 Chloro-4 Sulfamoyl-5 Benzoïque, la Furosémidé ($C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$)

PAR J. LAMOTTE, H. CAMPSTEYN, L. DUPONT ET M. VERMEIRE

Laboratoire de Cristallographie, Institut de Physique B5, Université de Liège au Sart Tilman, B-4000 Liège, Belgique

(Reçu le 3 novembre 1977, accepté le 16 novembre 1977)

Crystals of the diuretic furosemide, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, are triclinic, space group $P\bar{1}$, with $a = 10.467$ (12), $b = 15.801$ (15), $c = 9.584$ (10) Å, $\alpha = 71.87^\circ$, $\beta = 115.04^\circ$, $\gamma = 108.48^\circ$. The structure was solved by direct methods and refined by least-squares procedure to a final R value of 6.8% for 4135 observed reflections. The H atoms were included in the calculation. Without the furan ring, the two independent molecules are related by a pseudocentre of symmetry which was found between the carboxylic groups.

Introduction

La furosémidé (Lasix, N.D.) est un diurétique sulfamidé du groupe des acides chloro-4 sulfamoyl-5 anthraniliques (Fig. 1). La recherche de la conformation de cette molécule s'inscrit dans le cadre de recherches sur la structure de diurétiques ayant une action supposée analogue à celle de la torasémidé (Dupont, Lamotte, Campsteyn & Vermeire, 1978).

Partie expérimentale

Données cristallines et physiques

Furosémidé, $C_{12}H_{11}ClN_2O_5S$, $M_r = 330,75$, triclinique, $a = 10,467$ (12), $b = 15,801$ (15), $c = 9,584$ (10) Å, $\alpha = 71,87^\circ$, $\beta = 115,04^\circ$, $\gamma = 108,48^\circ$, $V = 1335,4$ Å³, $Z = 4$, $D_c = 1,645$ g cm⁻³, $F(000) = 680$, groupe de

symétrie $P1$, radiation $Cu K\alpha$, $\lambda = 1,5418$ Å, $\mu(Cu K\alpha) = 41,83$ cm⁻¹, température de fusion 214 °C.

La furosémidé a été aimablement fournie par le laboratoire Hoechst. Les cristaux ont été obtenus par évaporation lente d'une solution de furosémidé dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole.

Fronkowiack & Hauptman (1976) ont publié une maille triclinique de la furosémidé, caractérisée par les

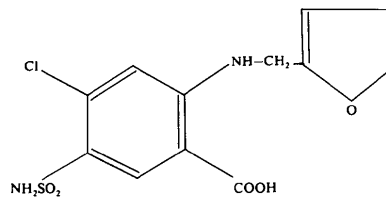


Fig. 1. Molécule de furosémidé.

paramètres $a = 5,251$, $b = 8,771$, $c = 15,038$ Å, $\alpha = 101,77$, $\beta = 89,05$, $\gamma = 97,57^\circ$, $V = 672,09$ Å³, $Z = 2$.

Ces valeurs et notre maille ont en commun le plan b^*c^* ; l'axe a défini par ces auteurs conduit à une valeur de a moitié de la nôtre. Fronckowiack et Hauptman n'ayant pas, à notre connaissance, publié leur structure, il est difficile d'interpréter cette constatation.

Mesures cristallographiques

Les intensités diffractées ont été mesurées par un diffractomètre à quatre cercles Hilger & Watts. Parmi les 4728 réflexions indépendantes récoltées, 4230 ont été considérées comme observées [$I > 2\sigma(I)$]. Les données, réduites au moyen d'une version modifiée de *DATRED* (Main, 1970), ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation, mais pas de l'absorption.

Détermination de la structure et affinement

Parmi les 64 solutions fournies, par méthode directe, par le programme *MULTAN* (Germain, Main & Woolfson, 1971), celle présentant le meilleur COMBINED FOM a révélé 15 et 17 atomes pour les deux molécules *A* et *B*, respectivement, indépendantes dans l'unité asymétrique. Les autres atomes non-hydrogène sont apparus lors d'une synthèse de Fourier et le programme *HFINDR* (Zalkin, 1973) nous a permis de calculer les positions des atomes H.

Les coordonnées atomiques et les paramètres d'agitation thermique isotrope des atomes non-hydrogène ont été affinés dans l'approximation des blocs diagonaux (Ahmed, Hall, Pippy & Huber, 1966). Le schéma de pondération utilisé est celui de Cruickshank (1961): $w = (a + |F_o| + b|F_o|^2)^{-1}$ avec $a = 2F_o(\text{min})$ et $b = 2/F_o(\text{max})$. Le facteur *R* conven-

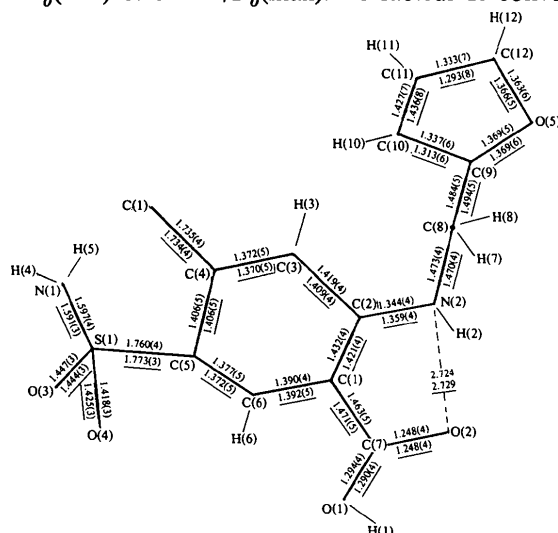


Fig. 2. Distances interatomiques (Å). (Les distances dans la molécule *B* sont soulignées.)

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$, pour $H \times 10^3$)

Si *N* est le numéro d'un atome dans la molécule *A*, l'atome équivalent dans la molécule *B* porte le numéro $50 + N$.

	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Cl(1)	-971 (1)	13047 (1)	6991 (1)
S(1)	742 (1)	11537 (1)	9722 (1)
N(1)	1885 (3)	10901 (2)	10717 (3)
N(2)	318 (3)	12253 (2)	3092 (3)
O(1)	1995 (3)	10065 (2)	6563 (3)
O(2)	1736 (3)	10870 (2)	4141 (3)
O(3)	-612 (3)	11014 (2)	9899 (3)
O(4)	1335 (3)	12386 (2)	10204 (3)
O(5)	1335 (3)	14283 (2)	3219 (4)
C(1)	954 (3)	11329 (2)	5735 (4)
C(2)	337 (3)	12057 (2)	4568 (4)
C(3)	-267 (3)	12561 (2)	5036 (4)
C(4)	-179 (3)	12395 (2)	6563 (4)
C(5)	512 (3)	11718 (2)	7730 (4)
C(6)	1027 (3)	11191 (2)	7270 (4)
C(7)	1589 (3)	10738 (2)	5424 (4)
C(8)	-198 (4)	13033 (2)	1870 (4)
C(9)	902 (4)	13901 (2)	1946 (4)
C(10)	1551 (5)	14445 (3)	947 (5)
C(11)	2424 (5)	15226 (3)	1604 (7)
C(12)	2271 (5)	15090 (3)	2974 (6)
Cl(51)	5998 (1)	6834 (1)	3353 (1)
S(51)	4363 (1)	8398 (1)	632 (1)
N(51)	3243 (3)	9046 (2)	-326 (3)
N(52)	4788 (3)	7641 (2)	7291 (3)
O(51)	3012 (3)	9797 (2)	3790 (3)
O(52)	3415 (3)	9049 (2)	6267 (3)
O(53)	5705 (3)	8914 (2)	428 (3)
O(54)	3737 (3)	7545 (2)	151 (3)
O(55)	2560 (3)	5990 (2)	7516 (4)
C(51)	4152 (3)	8575 (2)	4644 (4)
C(52)	4745 (3)	7842 (2)	5788 (4)
C(53)	5311 (4)	7327 (2)	5313 (4)
C(54)	5239 (3)	7500 (2)	3793 (4)
C(55)	4597 (3)	8200 (2)	2642 (4)
C(56)	4095 (3)	8728 (2)	3109 (4)
C(57)	3496 (3)	9160 (2)	4958 (4)
C(58)	5080 (4)	6777 (2)	8385 (4)
C(59)	3957 (4)	5965 (2)	7851 (4)
C(60)	3980 (5)	5189 (3)	7640 (7)
C(61)	2515 (5)	4685 (3)	7115 (7)
C(62)	1731 (4)	5186 (3)	7078 (5)
H(1)	258	964	644
H(2)	70	1180	276
H(3)	-81	1309	415
H(4)	253	1079	1017
H(5)	202	1058	1193
H(6)	152	1064	816
H(7)	-111	1313	202
H(8)	-54	1288	72
H(10)	143	1431	-17
H(11)	310	1582	106
H(12)	282	1557	379
H(51)	253	1021	409
H(52)	460	814	771
H(53)	581	677	619
H(54)	270	921	27
H(55)	303	933	-157
H(56)	364	930	223
H(57)	514	680	953
H(58)	612	670	848
H(60)	497	499	780
H(61)	213	400	682
H(62)	53	499	675

Tableau 2. Angles des liaisons intramoléculaires (°)

	Molécule A	Molécule B
C(2)—C(1)—C(6)	119,4 (3)	119,4 (3)
C(2)—C(1)—C(7)	123,4 (3)	123,5 (3)
C(1)—C(2)—C(3)	117,0 (3)	117,4 (3)
C(1)—C(2)—N(2)	121,7 (3)	122,2 (3)
C(1)—C(2)—C(3)	117,0 (3)	117,4 (3)
C(2)—C(3)—C(4)	121,3 (3)	121,4 (3)
C(3)—C(4)—C(5)	121,4 (3)	121,3 (3)
C(3)—C(4)—Cl(1)	117,2 (3)	117,3 (3)
Cl(1)—C(4)—C(5)	121,4 (3)	121,4 (3)
S(1)—C(5)—C(4)	122,5 (3)	122,9 (3)
S(1)—C(5)—C(6)	119,9 (3)	119,5 (3)
C(4)—C(5)—C(6)	117,6 (3)	117,6 (3)
C(5)—C(6)—C(1)	123,0 (3)	122,8 (3)
N(1)—S(1)—C(5)	107,3 (2)	106,8 (2)
N(1)—S(1)—O(4)	108,1 (2)	108,6 (2)
N(1)—S(1)—O(3)	106,4 (2)	105,9 (2)
O(3)—S(1)—O(4)	117,9 (2)	118,3 (2)
C(6)—C(1)—C(7)	117,1 (3)	117,0 (3)
C(2)—C(1)—C(7)	123,4 (3)	123,5 (3)
C(1)—C(7)—O(2)	122,4 (3)	122,3 (3)
C(1)—C(7)—O(1)	115,9 (3)	115,6 (3)
O(1)—C(7)—O(2)	121,7 (3)	122,1 (3)
C(2)—N(2)—C(8)	124,5 (3)	123,0 (3)
N(2)—C(8)—C(9)	113,8 (3)	113,0 (3)
C(8)—C(9)—O(5)	117,8 (3)	116,0 (3)
C(8)—C(9)—C(10)	132,4 (4)	134,8 (4)
O(5)—C(9)—C(10)	109,6 (4)	109,1 (4)
C(9)—C(10)—C(11)	106,9 (4)	107,5 (5)
C(10)—C(11)—C(12)	106,4 (5)	105,9 (5)
C(11)—C(12)—O(5)	110,3 (5)	111,2 (4)
C(12)—O(5)—C(9)	106,7 (3)	106,2 (3)

tionnel final vaut 0,068 pour 4135 réflexions observées.* La liste des coordonnées atomiques est donnée dans le Tableau 1.

* Les listes des facteurs de structure et des facteurs d'agitation thermique anisotrope ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 33264: 32 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 13 White Friars, Chester CH1 1NZ, Angleterre.

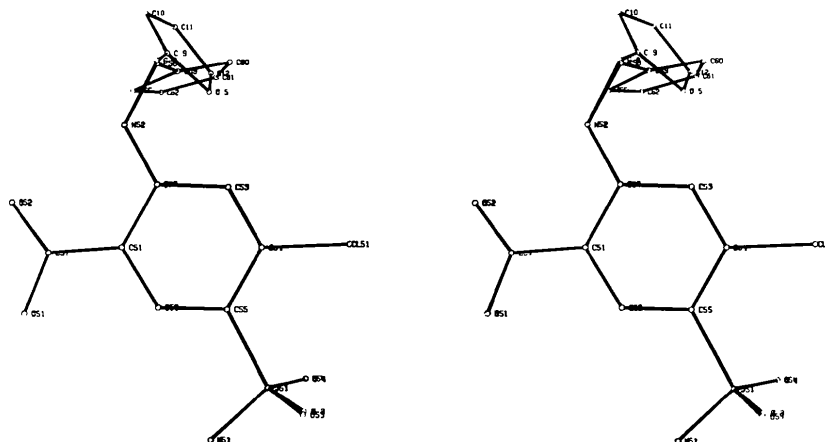


Fig. 3. Vue stéréographique des deux molécules A et B superposées.

Description de la molécule

Les molécules A et B sont pratiquement identiques au niveau des distances interatomiques et des angles de valence (Fig. 2 et Tableau 2). La différence essentielle réside dans l'orientation du cycle pentagonal.

Cycle benzénique

Les distances reprises sur la Fig. 2 montrent une diminution du caractère aromatique du cycle benzène, liée à la présence du groupe SO_2NH_2 . En effet, la distance C(1)—C(2) de 1,432 Å s'écarte de façon significative de la valeur 1,395 Å donnée comme distance C—C caractéristique (Kennard *et al.*, 1972). D'autre part, la liaison N(2)—C(2) (1,344 et 1,359 Å) est très différente d'une N—C(sp^2) pure telle qu'elle est observée par Klug (1968) dans la méthanesulfonanilide (1,438 Å), par Shefter (1976) dans la N¹-chloro-2 phénylsulfanilamide (1,432 Å), et par Dupont *et al.* (1978) dans la torasémide (1,421 et 1,428 Å), mais elle peut être rapprochée de la valeur trouvée dans ce dernier composé pour la liaison N-pyridyle (1,355 et 1,347 Å).

La distance C(1)—C(7) de 1,463 (1,471 Å), nettement plus courte que celle observée dans l'acide o-chlorobenzoïque (1,52 Å, Ferguson & Sim, 1961) confirme notre proposition.

La géométrie du groupement SO_2NH_2 est conforme à celle observée dans la sulfanilamide (O'Connor & Maslen, 1965; Alléaume, 1967) et dans l'hydrochlorothiazide (Dupont & Dideberg, 1972). La distance S—N de 1,597 Å apparaît cependant plus courte que dans ces deux derniers composés, et confirme un accroissement du caractère π de la liaison.

Les liaisons C—O du groupement carboxylique respectent la règle de Speakman selon laquelle la somme des distances doit valoir $2,52 \pm 0,02$ Å (Manojlović & Speakman, 1967) tandis que la distance Cl—C(4) dénote une liaison simple normale.

Les cycles benzènes sont parfaitement plans et, à 0,15 Å près, on peut même considérer que les atomes C(1) à C(7), Cl(1), S(1), N(2), O(1) et O(2) sont dans un plan d'équation $-0,673x - 0,704y - 0,226z = -9,086$ (molécule *A*) et $-0,659x - 0,715y - 0,231z = -9,405$ (molécule *B*). Ces plans, parallèles à 1° près, seront appelés *BzA* et *BzB* dans la suite du texte.

Cycle furanne

Les distances et les angles de liaison sont comparables à ceux trouvés dans le furanne (Bak, Christensen, Dixon, Hansen-Nygaard, Rastrup-Andersen & Schottlander, 1962; Fourme, 1972) et dans l'acide α -furoïque (Hudson, 1962) compte tenu de l'imprécision sur C(5)—O(1) dans cette dernière structure. Les écarts entre les distances C(9)—C(10) et C(11)—C(12) dans les molécules *A* et *B* peuvent résulter de l'agitation thermique relativement élevée des atomes intervenant dans ces liaisons.

Le contact intramoléculaire O(5)—N(2) de 3,066 Å (2,918 Å pour la molécule *B*) ne met pas en jeu l'atome H(2) lié à N(2) [l'angle N(2)—H(2)···O(5) est de 54°].

Les plans moyens des cycles furannes *A* et *B* font avec *BzA* et *BzB* respectivement des angles de 68 et 94°. Cette différence d'orientation apparaît également dans les angles de torsion (Tableau 3) et est clairement reflétée par la vue stéréographique représentant les deux molécules *A* et *B* (Fig. 3) dont on a fait coïncider les cycles benzènes (programme interne).

Description de l'empilement

Les atomes des deux plans *BzA* et *BzB* et les groupements NH₂SO₂ des deux molécules indépendantes dans l'unité asymétrique se correspondent par un pseudocentre de symétrie en $\frac{1}{2}, 0, 0$ entre deux groupements carboxyliques.

Les atomes O(1) et O(51) forment des liaisons

Tableau 3. Angles de torsion (°)

	Molécule <i>B</i>	Molécule <i>A</i>
O(4)—S(1)—C(5)—C(4)	48,3	-49,5
O(4)—S(1)—C(5)—C(6)	-129,5	130,0
O(3)—S(1)—C(5)—C(4)	-81,1	79,5
O(3)—S(1)—C(5)—C(6)	101,0	-101,0
N(1)—S(1)—C(5)—C(4)	164,9	-166,3
N(1)—S(1)—C(5)—C(6)	-13,0	13,2
S(1)—C(5)—C(4)—Cl(1)	5,7	-4,7
S(1)—C(5)—C(4)—C(3)	-175,4	175,9
S(1)—C(5)—C(6)—C(1)	175,6	-176,3
C(5)—C(4)—C(3)—C(2)	0,0	-0,1
C(5)—C(6)—C(1)—C(2)	-0,3	0,8
Cl(1)—C(4)—C(5)—C(6)	-176,4	175,7
Cl(1)—C(4)—C(3)—C(2)	179,0	-179,4
C(4)—C(5)—C(6)—C(1)	-2,4	3,2
C(6)—C(1)—C(2)—C(3)	2,8	-4,4
C(1)—C(2)—C(3)—C(4)	-2,7	4,0
C(5)—C(6)—C(1)—C(7)	-176,4	177,9
C(6)—C(1)—C(7)—O(2)	175,9	-171,4
C(6)—C(1)—C(7)—O(1)	-4,2	-8,5
C(2)—C(1)—C(7)—O(2)	-0,0	5,6
C(2)—C(1)—C(7)—O(1)	179,8	-174,5
C(3)—C(2)—C(1)—C(7)	178,7	-181,3
C(4)—C(3)—C(2)—N(2)	178,0	-176,4
C(6)—C(1)—C(2)—N(2)	-177,9	176,0
C(7)—C(1)—C(2)—N(2)	-2,0	-0,9
C(1)—C(2)—N(2)—C(8)	165,5	-175,1
C(3)—C(2)—N(2)—C(8)	-15,2	5,3
C(2)—N(2)—C(8)—C(9)	-62,9	83,5
N(2)—C(8)—C(9)—C(10)	127,6	116,7
N(2)—C(8)—C(9)—O(5)	-54,0	-67,1
C(8)—C(9)—C(10)—C(11)	179,4	175,1
C(8)—C(9)—O(5)—C(12)	-179,2	-176,4
C(9)—C(10)—C(11)—C(12)	-1,1	1,5
C(10)—C(11)—C(12)—O(5)	0,8	-1,2
C(11)—C(12)—O(5)—C(9)	-0,3	0,4

hydrogène très courtes de 2,650 et 2,635 Å avec O(52) et O(2) respectivement. Ainsi les deux molécules symétriques par rapport au pseudocentre forment un dimère représenté sur la vue stéréographique (Fig. 4).

Dans le Tableau 4, on remarque trois contacts courts autour de N(1), avec O(51), O(3) et O(53). Une synthèse de Fourier-différence en fin d'affinement n'a

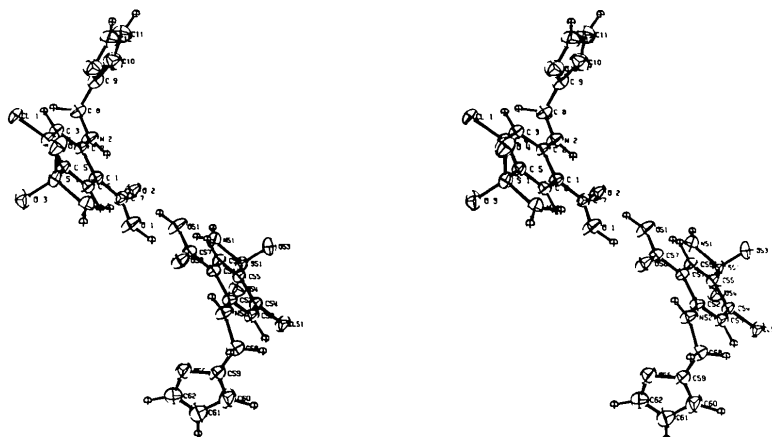


Fig. 4. Vue stéréographique des deux molécules *A* et *B* de furosémide.

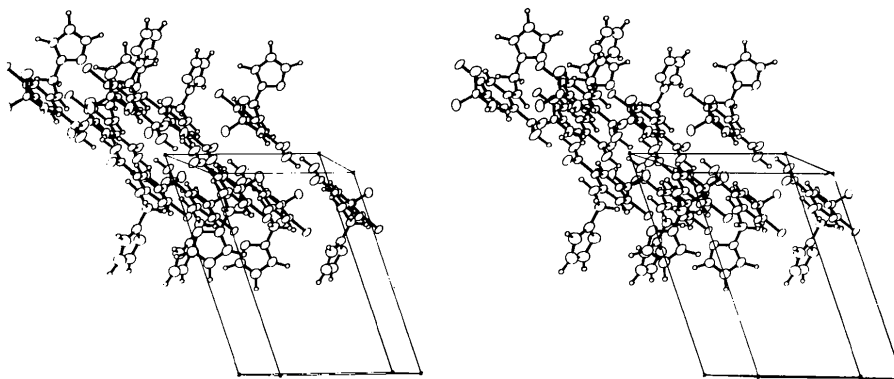


Fig. 5. Vue stéréographique générale de l'empilement.

Tableau 4. Distances intermoléculaires $\leq 3,1 \text{ \AA}$

N(1)—O(53) 2/121 signifie que O(53) est en position équivalente 2 translaturée de 1 suivant **a**, 2 suivant **b** et 1 suivant **c**.

Positions équivalentes: (1) x, y, z ; (2) $-x, -y, -z$.

N(1)—O(51)	1/001	2,877 Å
N(1)—O(3)	2/022	3,028
N(1)—O(53)	2/121	3,054
O(1)—O(52)	1/000	2,650
O(1)—N(51)	1/001	2,870
O(2)—O(51)	1/000	2,635
O(3)—N(51)	2/021	2,920
N(51)—O(53)	1/120	3,042

pas permis de localiser les deux atomes d'hydrogène H(4) et H(5) de N(1); ils ont donc été placés à une position plausible compte tenu des distances et des angles. L'angle N(1)—H(5)···O(51) est de 180° , N(1)—H(4)···O(53) vaut alors 155° .

La Fig. 5 montre une vue générale de l'empilement. On remarque une pseudotranslation de $a/2$ sauf au niveau du cycle furanne.

Les auteurs remercient MM les Professeurs J. Toussaint et C. L. Lapière pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

Références

AHMED, F. R., HALL, S. R., PIPPY, M. E. & HUBER, C. P. (1966). *World List of Crystallographic Computer Programs*, 2^e édition. Utrecht: Oosthoek.

ALLÉAUME, M. (1967). Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques, Bordeaux I, France.

BAK, B., CHRISTENSEN, D., DIXON, W. B., HANSEN-NYGAARD, L., RASTRUP-ANDERSEN, J. & SCHOTTLANDER, M. (1962). *J. Mol. Spectrosc.* **9**, 124–128.

CRUICKSHANK, D. W. (1961). *Computing Methods and the Phase Problem in X-ray Crystal Analysis*, édité par R. PEPINSKY, J. M. ROBERTSON & J. C. SPEAKMAN. Oxford: Pergamon Press.

DUPONT, L. & DIDEBERG, O. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2340–2347.

DUPONT, L., LAMOTTE, J., CAMPSTEYN, H. & VERMEIRE, M. (1978). *Acta Cryst.* **B34**, 1304–1310.

FERGUSON, G. & SIM, G. A. (1961). *Acta Cryst.* **14**, 1262–1265.

FOURME, R. (1972). *Acta Cryst.* **B28**, 2984–2991.

FRONCKOWIAK, M. & HAUPTMAN, H. (1976). Abstracts. Am. Cryst. Assoc. Winter Meet. p. 9.

GERMAIN, G., MAIN, P. & WOOLFSON, M. M. (1971). *Acta Cryst.* **A27**, 368–376.

HUDSON, P. (1962). *Acta Cryst.* **15**, 919–920.

KENNARD, O., WATSON, D. G., ALLEN, F. H., ISAACS, N. W., MOTHERWELL, W. D. S., PETERSEN, R. C. & TOWN, W. G. (1972). *Mol. Struct. Dimensions Ser. A*, **1**, S2.

KLUG, H. P. (1968). *Acta Cryst.* **B24**, 792–802.

MAIN, P. (1970). Programme pour la réduction des données diffractométriques. Univ. de York, Angleterre.

MANOJLOVIĆ, L. & SPEAKMAN, J. C. (1967). *J. Chem. Soc. A*, pp. 971–979.

O'CONNOR, B. H. & MASLEN, E. N. (1965). *Acta Cryst.* **18**, 363–366.

SHEFTER, E. (1976). *Cryst. Struct. Commun.* **5**, 847–850.

ZALKIN, A. (1973). Programme pour le calcul des positions des atomes d'hydrogène.